

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

*THIS PAGE BLANK (USPTO)*

(5)

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT



Int. Cl. 2:

C 07 C 103/737

DT 25 35 930 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 25 35 930

(21)

Aktenzeichen: P 25 35 930.2-42

(22)

Anmeldetag: 12. 8. 75

(23)

Offenlegungstag: 25. 3. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

28. 8. 74 Japan 99386-74

9. 11. 74 Japan 129295-74

(54)

Bezeichnung:

Abietamidderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

(71)

Anmelder:

Nippon Shinyaku Co., Ltd., Kyoto (Japan)

(74)

Vertreter:

Müller-Börner, R., Dipl.-Ing.; Wey, H.-H., Dipl.-Ing.; Körner, E., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 1000 Berlin u. 8000 München

(72)

Erfinder:

Murai, Hiromu, Otsu; Ohata, Katsuya, Uji; Enomoto Hiroshi, Kyoto; Sempuku, Kenji, Suita; Kitaguchi, Koji, Joyo; Fujita, Yukio, Taktasuki Yoshikuni, Yoshiaki, Karaha; Kura, Kohei; Kyoto; Mori, Tamiki, Yokaichi, Shiga; Yatsutomi, Yasuo, Takatsuki; Saito, Katsuhide, Joyo (Japan)

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

DT 25 35 930 A1

2535930

PATENTANWÄLTE

Müller-Börner & Wey

8 MÜNCHEN 22 · WIDENMAYERSTRASSE 4

1 BERLIN-DAHLEM 33 · PODBIELSKIALLEE 68

BERLIN: DIPL.-ING. R. MÜLLER-BÖRNER

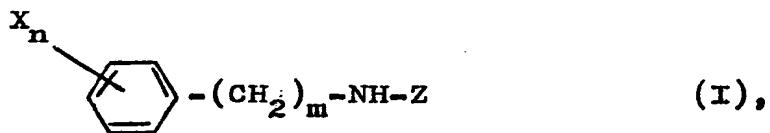
MÜNCHEN: DIPL.-ING. HANS-H. WEY

26 982

Nippon Shinyaku Co., Ltd.  
Kyoto / Japan

Abietamidderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Abietamidderivate der allgemeinen Formel



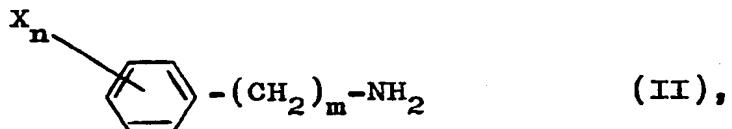
in der X eine gleiche oder unterschiedliche Halogen-, Nitro-, niedere Alkyl-, Halogenalkyl-, Hydroxyl-, niedere Alkoxy-, Carboxyl- oder Carboalkoxygruppe, n eine ganze Zahl von 1, 2 oder 3, m eine ganze Zahl von 0 oder 1 und Z ein Abietin-, Dehydroabietin-, Dihydroabietin- oder Tetrahydroabietinsäurerest ist, sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

609813/1015

BERLIN: TELEFON (030) 83120 8  
KABEL: PROPINDUS · TELEX 0184 57

MÜNCHEN: TELEFON (089) 225586  
KABEL: PROPINDUS · TELEX 0524244

Die Erfindung ist besonders auf die Anilid- und Benzylamid-derivate der Abietinsäure und verwandte Verbindungen gerichtet, insbesondere schliesslich auf Abietanilide, Dehydroabietanilide, Dihydroabietanilide, Tetrahydroabietanilide, Abietinsäurebenzylamidderivate, Dehydroabietinsäurebenzylamidderivate, Dihydroabietinsäurebenzylamidderivate und Tetrahydroabietinsäurebenzylamidderivate, und auf ihre Herstellung durch Umsetzung von Abietinsäure, Dehydroabietinsäure, Dihydroabietinsäure, Tetrahydroabietinsäure und/oder ihrer aktiven Derivate mit einer Verbindung der Formel



wobei  $X$ ,  $n$  und  $m$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben.

Verbindungen der Abietinsäurereihen, insbesondere Abietinsäure, die einer der Ausgangsstoffe bei dem erfindungsge-mässen Verfahren ist, sind in grossen Mengen in den Harzen enthalten, die aus Pflanzen der Familie der Pinaceae gewonnen werden; sie sind also leicht und billig erhältliche natürliche Verbindungen. Dehydroabietinsäure kann in hoher Ausbeute auch durch Behandeln von Kiefernharz mit Palladium-Kohlenstoff erhalten werden. Dihydroabietinsäure und Tetrahydroabietinsäure können unter Verwendung eines geeigneten Reduktionsmittels leicht aus Abietinsäure gewonnen werden.

Der Ausdruck "aktive Derivate" von Abietinsäure usw. umfasst die Säureanhydride, Säureester und Säurehalogenide. Diese aktiven Derivate können aus den Säuren auf übliche Weise erhalten werden. Beispielsweise werden die Säureanhydride durch Verwendung von Dehydrierungsmitteln, wie Acetanhydrid

und Acetylchlorid, die Säureester durch übliche Veresterung, wie durch Methylveresterung mit Diazomethan, und die Säurehalogenide durch Halogenierung mit Verbindungen, wie  $PX_5$ ,  $PX_3$  und  $SOX_2$ , erhalten, wobei X ein Halogenatom ist.

Anilin- und Benzylaminverbindungen (II) sind weitere Ausgangsstoffe bei dem Verfahren nach der Erfindung. Beispiele für Verbindungen der Formel (II) sind 2,6-Dimethylanilin, 2,4,6-Trimethylanilin, o-Äthoxycarbonylanilin, p-Methoxy-carbonylanilin, 3-Hydroxy-4-carboxyanilin, m-Trifluoromethyl-anilin, p-Chloroanilin, m-Bromoanilin, p-Äthoxyanilin, p-Methoxyanilin, o-Methylbenzylamin, m-Methylbenzylamin, p-Methylbenzylamin, p-Methoxybenzylamin, o-Chlorobenzylamin, m-Chlorobenzylamin und p-Chlorobenzylamin. Selbstverständlich ist die Erfindung jedoch nicht auf diese Verbindungen beschränkt.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) werden beispielsweise durch Umsetzung von Abietinsäure, Dehydroabietinsäure, Dihydroabietinsäure, Tetrahydroabietinsäure und/oder ihrer aktiven Derivate mit einer Verbindung der vorstehenden Formel (II) erhalten. Erforderlichenfalls kann die Umsetzung unter Verwendung eines Dehydrierungsmittels, wie Dicycloalkylcarbodiimid, oder eines basischen Katalysators, wie Alkalihydroxiden, Alkoxiden und Amiden, durchgeführt werden.

Als Lösungsmittel können bei der Reaktion Alkohole, wie Methanol und Äthanol, Fett- oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie n-Hexan, Benzol und Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, cyclische Äther, wie Dioxan und Tetrahydrofuran, und aromatische heterocyclische Ver-

bindungen, wie Pyridin, verwendet werden. Andererseits läuft die Reaktion in manchen Fällen auch ohne Lösungsmittel bereitwillig ab, so dass dann auf den Einsatz eines Lösungsmittels verzichtet werden kann.

Was die Anteile der Ausgangsstoffe angeht, so werden üblicherweise 1,5 bis 3 Mole der Verbindung (II) zu einem Mol Abietinsäure oder ihren aktiven Derivaten, wie dem Säureanhydrid, Ester oder Säurehalogenid, zugesetzt. Erforderlichenfalls wird die Säurekomponente in einer angemessenen Menge eines geeigneten Lösungsmittels gelöst oder suspendiert, und die Verbindung (II) wird in kleinen Anteilen zugegeben, wobei das System in der notwendigen Weise gekühlt und gerührt wird.

Die Umsetzung wird bei geeigneter Temperatur durchgeführt, beispielsweise unter Eiskühlung, bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen, und sie ist gewöhnlich innerhalb von 12 Stunden beendet. Insbesondere die Reaktion zwischen einem Säurehalogenid und der Verbindung (II) ist bei niedrigeren Temperaturen innerhalb einer Stunde beendet, was leicht durch das Verschwinden der Flecken im Silikagel-Dünnschichtchromatogramm beobachtet werden kann.

Nach Beendigung der Umsetzung können die gewünschten Abietamiderivate (I), wie Abietanilid, Dehydroabietanilid, Dihydroabietanilid, Tetrahydroabietanilid, Abietinsäurebenzylamidderivate, Dehydroabietinsäurebenzylamidderivate, Dihydroabietinsäurebenzylamidderivate und Tetrahydroabietinsäurebenzylamidderivate, durch übliche Methoden von dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Wenn beispielsweise ein hydrophiles Reaktionslösungsmittel verwendet worden ist, wird zunächst das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt, und ein hydrophobes Lösungsmittel, wie Äther oder Benzol, wird erneut zugesetzt. Dann wird das erhalten System gewaschen. Falls ein

hydrophobes Reaktionslösungsmittel, wie Benzol oder n-Hexan, verwendet worden ist, wird das System unmittelbar gewaschen. Das Waschen erfolgt mit 3- bis 5 %iger verdünnter Säure und dann erforderlichenfalls mit 3- bis 5 %igem verdünntem Alkali und danach mit Wasser, wonach schliesslich getrocknet wird. Nach dem Trocknen wird das restliche Lösungsmittel aus dem System entfernt, wodurch in vielen Fällen kristalline Teilchen als Rückstand verbleiben. Hierbei wird dann unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels direkt durch Umkristallisieren gereinigt. Wenn der Rückstand nach der Lösungsmittelentfernung ölig ist, wird durch Tonerde- oder Silikagelsäulenchromatographie oder durch Dünnschichtchromatographie gereinigt.

Wenn auch in den nachfolgenden Beispielen die verwendete Dihydroabietinsäure die  $\Delta^8$ -Dihydroabietinsäure ist, so ist doch die Erfindung keinesfalls auf diese beschränkt, sondern es können mit demselben Erfolg auch die  $\Delta^7$ -,  $\Delta^{13}$ - und  $\Delta^{14}$ -Isomeren eingesetzt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern einige repräsentative Ausführungsformen der Erfindung. Sie bedeuten jedoch keinerlei Einschränkung des Erfindungsbereiches.

Die Beispiele 1 bis 5 beziehen sich auf die Gewinnung von Anilidderivaten (wobei  $m = 0$  ist), und die Beispiele 6 bis 10 beziehen sich auf die Gewinnung von Benzylaminderivaten (mit  $m = 1$ ).

#### Beispiel 1

Herstellung von N-(2,6-Dimethylphenyl- $\Delta^8$ -dihydroabietamid:  
Das aus 6,1 g (20 mMol)  $\Delta^8$ -Dihydroabietinsäure und über-  
schüssig m Thionylchlorid erhaltenen Säurechlorid wurde bis

zum Einfrieren gekühlt, wonach 4,84 g (20 mMol) 2,6-Dimethylanilin zugesetzt wurden.

Das erhaltene System wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei von Zeit zu Zeit gerührt wurde. Die erhaltene Flüssigkeit wurde zur Bildung einer Suspension mit 50 ml Benzol versetzt, die schliesslich mit 5 %iger HCl und dann mit Wasser gewaschen wurde. Danach wurde die Benzolschicht mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und das Benzol wurde entfernt. Der erhaltene kristalline Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert, wobei 5,2 g farblose, nadelförmige Kristalle (Ausbeute 80 %) mit dem Fp. 200 bis 202° C erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{28}H_{41}ON$ :

Berechnet: C = 82,50 %, H = 10,14 %, N = 3,44 %

Gefunden: C = 82,38 %, H = 10,22 %, N = 3,37 %.

### Beispiel 2

#### Herstellung von N-(2,6-Dimethylphenyl)-tetrahydroabietamid:

Das aus 1,53 g (5 mMol) Tetrahydroabietinsäure und überschüssigem Thionylchlorid erhaltene Säurechlorid wurde mit 10 ml Benzol versetzt, und zu dem erhaltenen System wurden 1,82 g (15 mMol) 2,6-Dimethylanilin allmählich zugegeben. Dann wurde das System bei Raumtemperatur zwei Stunden lang kontinuierlich gerührt, und der Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 5 %iger HCl und dann mit Wasser gewaschen, und die Benzolschicht wurde schliesslich mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.

Zur Gewinnung eines kristallinen Rückstandes wurde das Benzol entfernt, und die erhaltenen Kristalle wurden aus Aceton umkristallisiert, wobei 16,8 g farblose, nadelförmige Kristalle (Ausbeute 82 %) mit dem Fp. 218 bis 220° C erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{28}H_{43}ON$ :

Berechnet: C = 82,09 %, H = 10,58 %, N = 3,42 %

Gefunden: C = 82,13 %, H = 10,45 %, N = 3,60 %.

### Beispiel 3

Herstellung von N-(p-Äthoxyphenyl)- $\Delta^8$ -dihydroabietamid:

Der aus 3,05 g (10 mMol)  $\Delta^8$ -Dihydroabietinsäure und überschüssigem Diazomethan erhaltene Methylester wurde zu 20 ml Xylol zugesetzt, und das erhaltene System wurde mit 2,8 g (20 mMol) p-Äthoxyanilin und 830 mg (25 mMol) Natriumamid versetzt. Die sich ergebende Flüssigkeit wurde filtriert und das Filtrat wurde mit 5 %iger HCl und dann mit Wasser gewaschen, wonach die Xylolschicht mit wasserfreiem Magnesiumulfat getrocknet und schliesslich filtriert wurde. Dann wurde das Xylol unter verminderter Druck entfernt und der kristalline, pulverförmige Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei 17,8 g farblose, nadelförmige Kristalle (Ausbeute 42 %) mit dem Fp. 136 bis 138° C erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{28}H_{41}O_2N$ :

Berechnet: C = 79,38 %, H = 9,76 %, N = 3,31 %

Gefunden: C = 79,44 %, H = 9,51 %, N = 3,12 %.

Beispiel 4

Herstellung von N-(p-Methoxyphenyl)-abietamid:

5,86 g (10 mMol) Abietinsäureanhydrid, 3,70 g (30 mMol) p-Methoxyanilin und 50 ml Äthanol wurden miteinander vermischt und die erhaltene Flüssigkeit wurde unter Erhitzen zwei Stunden lang gerührt. Dann wurde das Äthanol unter verminderter Druck entfernt. Danach wurden 50 ml Äther zugesetzt und die Ätherschicht wurde mit 3 %iger wässriger KOH-Lösung, mit 3 %iger HCl und dann mit Wasser gewaschen. Schliesslich wurde die erhaltene Ätherschicht mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, wonach zum Entfernen des Äthers filtriert wurde. Den erhaltenen ölichen Rückstand liess man kristallisieren. Durch Umkristallisieren aus Äthanol wurden 1,23 g farblose, kleine, nadelförmige Kristalle (Ausbeute 60,6 %) mit dem Fp. 134 bis 136° C erhalten.

Elementaranalyse für  $C_{27}H_{37}O_2N$ :

Berechnet: C = 79,56 %, H = 9,15 %, N = 3,44 %

Gefunden: C = 79,60 %, H = 9,16 %, N = 3,18 %.

Beispiel 5

Herstellung von N-(p-Chlorophenyl)-dehydroabietamid:

3,00 g (10 mMol) Dehydroabietinsäure, 1,53 g (12 mMol) p-Chloroanilin, 24,8 g (12 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid und 30 ml trockenes Dioxan wurden miteinander vermischt, und die erhaltene Flüssigkeit wurde bei Raumtemperatur sechs Stunden lang gerührt und dann eine Stunde lang auf 60° C erhitzt. Danach wurde das Dioxan durch Einengen unter verminderter Druck entf. rnt. Der rhalten Rückstand wurde mit

150 ml Methylenchlorid versetzt, und die Methylenchloridschicht wurde mit 3 %iger HCl und dann mit Wasser gewaschen, wonach mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert wurde. Das erhaltene Filtrat wurde auf 40 ml eingeengt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde bis zur Trockne eingeengt. Der auf diese Weise erhaltene pulverförmige Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei 3,03 g farblose, nadelförmige Kristalle (Ausbeute 74 %) mit dem Fp. 180 bis 181,5° C erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{26}H_{32}ONCl$ :

Berechnet: C = 76,17 %, H = 7,87 %, N = 3,42 %, Cl = 8,62 %

Gefunden: C = 76,18 %, H = 8,14 %, N = 3,54 %, Cl = 8,54 %.

Auf die in den Beispielen 1 bis 5 beschriebene Weise konnten auch die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

N-(2-Methylphenyl)-dihydroabietamid (Fp. 164-166° C)

N-(2-Äthylphenyl)-dihydroabietamid (Fp. 167-169° C)

N-(2,6-Dimethylphenyl)-dihydroabietamid (Fp. 227-229° C)

N-(2,4-Dimethylphenyl)-dihydroabietamid (Fp. 148-150° C)

N-(2,6-Diäthylphenyl)-dihydroabietamid (Fp. 219-221° C)

N-(o-Äthoxycarbonylphenyl)-dihydroabietamid (ölig)

N-(p-Methoxycarbonylphenyl)-dihydroabietamid (Fp. 152-154° C)

N-(3-Hydroxy-4-carboxyphenyl)dihydroabietamid (Fp. 260° C (Zers.))

N-(m-Trifluoromethylphenyl)-dihydroabietamid (Fp. 137-138° C)

N-(m-Bromophenyl)-dihydroabietamid (Fp. 107-109° C)

N-(p-Nitrophenyl)-dihydroabietamid (ölig)

N-(m-Methoxyphenyl)-dihydroabietamid (Fp. 149-152° C)

N-(2,4,6-Trimethylphenyl)-dihydroabietamid (Fp. 215-217° C).

Beispiel 6

Herstellung von N-(2-Methylbenzyl)- $\Delta^8$ -dihydroabietamid:

Das aus 1,53 g (5 mMol)  $\Delta^8$ -Dihydroabietinsäure und überschüssigem Thionylchlorid erhaltene Säurechlorid wurde in 10 ml Benzol gelöst, und zu der Lösung wurde eine Lösung von 1,87 g (15 mMol) o-Methylbenzylamin in 10 ml Benzol unter Kühlung zugesetzt. Das erhaltene System wurde bei Raumtemperatur 1,5 Stunden lang gerührt. Dann wurde die Flüssigkeit mit 5 %iger HCl, Wasser und 5 %iger wässriger Natriumhydroxidlösung in dieser Reihenfolge gewaschen. Danach wurde die Benzolschicht mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, wonach das Benzol entfernt wurde. Der erhaltene kristalline Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert, wobei 1,69 g farblose, planare Kristalle (Ausbeute 83 %) mit dem Fp. 121 bis 122° C erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{28}H_{41}ON$ :

Berechnet: C = 82,50 %, H = 10,14 %, N = 3,44 %

Gefunden: C = 82,45 %, H = 10,29 %, N = 3,52 %.

Beispiel 7

Herstellung von N-(3-Chlorobenzyl)- $\Delta^8$ -dihydroabietamid:

Das aus 1,53 g (5 mMol)  $\Delta^8$ -Dihydroabietinsäure und überschüssigem Thionylchlorid erhaltene Säurechlorid wurde in 10 ml Benzol gelöst, und zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 2,12 g (15 mMol) n-Chlorobenzylamin in 10 ml Benzol unter Rühren zugegeben. Das erhaltene System wurde dann bei Raumtemperatur drei Stunden lang gerührt. Die erhaltene

Flüssigkeit wurde auf die in Beispiel 6 beschriebene Weise behandelt, und durch Umkristallisieren aus Methanol wurden 1,68 g farblose, nadelförmige Kristalle (Ausbeute 79 %) mit dem Fp. 116 bis 117° C erhalten.

Elementaranalyse für  $C_{27}H_{38}ONCl$ :

Berechnet: C = 75,76 %, H = 8,94 %, N = 3,27 %, Cl = 8,28 %  
Gefunden: C = 75,72 %, H = 9,05 %, N = 3,47 %, Cl = 8,30 %.

### Beispiel 8

Herstellung von N-(4-Methoxybenzyl)-abietamid:

5,89 g (10 mMol) Abietinsäureanhydrid, 3,42 g (25 mMol) p-Methoxybenzylamin und 50 ml Äthanol wurden miteinander vermischt, und die erhaltene Flüssigkeit wurde unter Erhitzen 1,5 Stunden lang gerührt. Dann wurde das Äthanol unter verminderter Druck entfernt und 50 ml Äther zugesetzt. Die gebildete Ätherschicht wurde dann mit 3 %iger wässriger KOH-Lösung, Wasser und 3 %iger HCl in dieser Reihenfolge gewaschen, wonach mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zum Entfernen des Äthers filtriert wurde. Der erhalten ölige Rückstand wurde unter Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel der Silikagel-Säulenchromatographie unterzogen, wobei 4,22 g einer glasartigen Substanz in einer Ausbeute von 72 % erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{23}H_{39}O_2N$ :

Berechnet: C = 79,76 %, H = 9,32 %, N = 3,32 %  
Gefunden: C = 79,68 %, H = 9,27 %, N = 3,40 %.

Beispiel 9**Herstellung von N-(2-Methylbenzyl)-tetrahydroabietamid:**

3,06 g (10 mMol) Tetrahydroabietinsäure, 1,50 g (12 mMol) p-Methylbenzylamin, 2,48 g (12 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid und 30 ml trockenes Dioxan wurden miteinander vermischt, und die erhaltene Flüssigkeit wurde bei Raumtemperatur sechs Stunden lang gerührt und dann eine Stunde lang auf 60° C erhitzt. Dann wurde das Dioxan durch Einengen unter verminderter Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit 150 ml Methylenchlorid versetzt. Die so erhaltene Methylenchloridschicht wurde mit 3 %iger HCl und danach mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde auf ein Volumen von 40 ml eingeengt und über Nacht stehengelassen. Dann wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert, und das Filtrat wurde bis zur Trockne eingeengt. Der auf diese Weise erhaltene kristalline Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei 2,65 g farblose, nadelförmige Kristalle (Ausbeute 65 %) mit dem Fp. 159 bis 161° C erhalten wurden.

Elementaranalyse für  $C_{28}H_{43}ON$ :

Berechnet: C = 82,09 %, H = 10,58 %, N = 3,42 %

Gefunden: C = 82,14 %, H = 10,58 %, N = 3,58 %.

Beispiel 10**Herstellung von N-(4-Methylbenzyl)-dehydroabietamid:**

Der aus 3,00 g (10 mMol) Dehydroabietinsäure und überschüssigem Diazomethan erhaltene Methylester wurde zu 20 ml Xylo zug setzt, und das rhalten Syst m wurde mit 2,74 g (30 mMol)

p-Methylbenzylamin und 830 mg (25 mMol) Natriumamid ver-  
setzt. Die sich ergebende Flüssigkeit wurde in einem Druck-  
rohr eingeschlossen und in diesem 20 Stunden lang auf  
180° C erhitzt. Danach wurde die Flüssigkeit filtriert,  
und das Filtrat wurde mit 5 %iger HCl und dann mit Wasser  
gewaschen. Die Xylolschicht wurde mit wasserfreiem Magnesium-  
sulfat getrocknet und dann filtriert, wonach das Xylol unter  
verminderterem Druck entfernt wurde. Der kristalline Rückstand  
wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei 1,78 g farblose,  
nadelförmige Kristalle (Ausbeute 44 %) mit dem Fp. 124 bis  
126° C erhalten wurden.

Elementaranalyse für C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ON:

Berechnet: C = 83,32 %, H = 9,24 %, N = 3,47 %

Gefunden: C = 83,29 %, H = 9,33 %, N = 3,50 %.

Auf die in den Beispielen 6 bis 10 beschriebene Weise konnten  
noch die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

N-(3-Methylbenzyl)-Δ<sup>8</sup>-dihydroabietamid (Fp. 105-110° C)

N-(4-Methylbenzyl)-Δ<sup>8</sup>-dihydroabietamid (Fp. 130-132° C)

N-(4-Methoxybenzyl)-Δ<sup>8</sup>-dihydroabietamid (Fp. 129-130° C)

N-(2-Chlorobenzyl)-Δ<sup>8</sup>-dihydroabietamid (Fp. 150-151° C)

N-(4-Chlorobenzyl)-Δ<sup>8</sup>-dihydroabietamid (Fp. 127-130° C).

Die erfundungsgemässen Verbindungen haben eine hohe Aktivität  
zur Herabsetzung des Blutcholesterinspiegels, was durch den  
folgenden Versuch nachgewiesen wird.

Eine 1 % Cholesterin, 0,25 % Natriumcholat und 0,0003 %, 0,003% bzw.  
0,03 % der Testverbindung enthaltnde vollständig syntheti-  
sche Diät wurde an in Gruppe von sechs männlichen Ratten  
mit einem Körpergewicht von je etwa 50 g fortlaufend während

drei Tagen verabreicht, wobei man die Ratten über Nacht fasten liess. Dann wurden die Ratten getötet, und das Blut wurde zur Bestimmung der Cholesterinkonzentration gesammelt. Die Cholesterinkonzentration des Blutes wurde mit einem automatischen Technicon-Analysegerät (Technicon Laboratorium: Methode N-24a) gemessen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle

Verbindung	% Inhibition		
	Dosis in der Diät		
	0,0003 %	0,003 %	0,03 %
N-(m-Bromophenyl)-dihydroabietamid	7	23*)	60**) )
N-(2,6-Dimethylphenyl)- $\Delta^8$ -dihydroabietamid	33**) )	76**) )	102**) )
N-(2,4,6-Trimethylphenyl)-dihydroabietamid	21**) )	54**) )	70**) )
N-(4-Chlorobenzyl)- $\Delta^8$ -dihydroabietamid	-	9	30**) )

Jeder der in der Tabelle angegebenen Werte ist ein relativer Wert, dessen Bestimmung auf der Annahme beruht, dass der Wert einer Vergleichsgruppe (Gruppe, an die Cholesterin verabreicht wurde) mit 0 und der Wert der normalen Gruppe (Gruppe, an die kein Cholesterin verabreicht wurde) mit 100 angesetzt wird. "\*)" zeigt an, dass der Wert gegenüber dem der Vergleichsgruppe mit einem beachtlichen Spiegel von 5 % statistisch bemrk nswert ist, während "\*\*) ) anz igt, dass der Wert gg nüb r d m der Vergleichsgrupp mit ein m beachtlich n Spieg l von 1 % statistisch bem rk nsw rt ist.

2535930

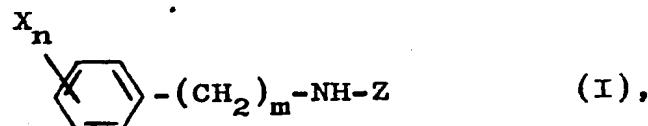
-15-

Die Ergebnisse der vorstehenden Tabelle zeigen deutlich, dass jede untersuchte Verbindung eine bemerkenswerte Wirkung zur Reduzierung des Blutcholesterinspiegels aufweist, selbst wenn sie in ausserordentlich geringen Mengen verabreicht wird, so dass die erfundungsgemässen Verbindungen als sehr wertvolle Arzneimittel zur Behandlung der Arteriosklerose anzusehen sind.

609813 / 1015

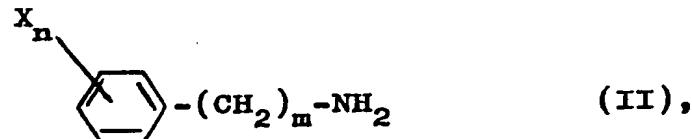
A n s p r ü c h e

## 1. Abietamidderivate der allgemeinen Formel



in der X eine gleiche oder unterschiedliche Halogen-, Nitro-, niedere Alkyl-, Halogenalkyl-, Hydroxyl-, niedere Alkoxy-, Carboxyl- oder Carboalkoxygruppe, n eine ganze Zahl von 1, 2 oder 3, m eine ganze Zahl von 0 oder 1 und Z ein Abietinsäure-, Dehydroabietinsäure-, Dihydroabietinsäure- oder Tetrahydroabietinsäurerest ist.

## 2. Verfahren zur Herstellung der Abietamidderivate nach Anspruch 1 mit der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass Abietinsäure, Dehydroabietinsäure, Dihydroabietinsäure, Tetrahydroabietinsäure und/oder ihre aktiven Derivate mit einer Verbindung der Formel



in der X, n und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

RH/R

609813 / 1015

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**